

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

名古屋大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 74

S-1内服投与、シスプラチン静脈内投与及びパクリタキセル腹腔内投与の併用療法

【適応症】

腹膜播種を伴う初発の胃がん

【試験の概要】

本試験は、腹膜播種陽性の初発胃癌症例を対象として、S-1/シスプラチン+パクリタキセル腹腔内投与併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。35日を1コースとして、S-1 80mg/m²を21日間内服、14日間休薬し、シスプラチン 60mg/m²を第8日目に点滴静注、パクリタキセル 20mg/m²を第1、8、22日目に腹腔内投与する。本療法は腫瘍進行が確認されるか、有害事象により継続困難となるまで反復する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	薬事法承認 又は 認証番号 (16桁)	薬事法承認 又は 認証上の適応	薬事法上の適応外 使用の該当
タキソール注射液	ブリストル・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1 03-6705-7000	30mg/ 5mL	21700AMX 00177000	卵巣癌, 非小細胞肺癌, 乳癌, 胃癌, 子宮体癌 用法: 点滴静注	適応外
パクリタキセル注「NK」	日本化薬株式会社 千代田区富士見 1-11-2 03-3237-5051	30mg/ 5mL	21800AMZ 10212		
パクリタキセル注射液「サワイ」	沢井製薬株式会社 大阪市淀川区宮原 5-2-30 06-6105-5711	30mg/ 5mL	21800AMZ 10244000		

ティーエスワン配合 OD錠・カプセル・顆粒 (一般名 S-1)	大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27 03-3293-2451	OD錠 20mg 25mg カプセル 20mg 25mg 顆粒 20mg 25mg	22500AMX 00075000 22500AMX 00076000 22100AMX 00886000 22100AMX 00887000 22100AMX 00111000 22100AMX 00112000	胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膀胱癌、胆道癌	適応内
エスワンタイホウ配合 OD錠	岡山大鵬薬品株式会社 岡山県備前市久々井字沖1775-1 0120-96-9771	OD錠 20mg 25mg	22900AMX 00376000 22900AMX 00377000		
ランダ注	日本化薬株式会社 千代田区富士見 1-11-2 03-3237-5051	10mg/ 20mL 25mg/ 50mL 50mg/ 100mL	22000AMX 01851 22000AMX 01852 22000AMX 01853	<p>睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)、悪性胸膜中皮腫、胆道癌</p> <p>以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性骨腫瘍、子宮体癌(術後化学療法、転移・再発時化学療法)、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍(横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等)</p>	適応内
プリプラチン注	ブリistol・マイヤーズ株式会社 新宿区西新宿 6-5-1	10mg/ 20mL 25mg/ 50mL 50mg/ 100mL	21900AMX 01258 21900AMX 01259 21900AMX 01260		
シスプラチン点滴静注「マルコ」	日医工株式会社 富山市総曲輪 1-6-21	10mg/ 20mL 25mg/ 50mL 50mg/ 100mL	22100AMX 0616 22100AMX 0617 22100AMX 0618		
シスプラチン注「日医工」	日医工株式会社 富山市総曲輪 1-6-21	10mg/ 20mL 25mg/ 50mL 50mg/ 100mL	21800AMZ 10126000 21800AMZ 10127000 21800AMZ 10128000		
シスプラチン注「ファイザー」	ファイザー株式会社 東京都渋谷区代々木 3-22-7	10mg/ 20mL 25mg/ 50mL 50mg/ 100mL	22100AMX 00150 22100AMX 00142 22100AMX 00143		
シスプラチン点滴静注液「ファイザー」	ファイザー株式会社 東京都渋谷区代々木 3-22-7	10mg/ 20mL 25mg/ 50mL 50mg/ 100mL	03AM輸-0333 03AM輸-0335 03AM輸-0334		

【実施期間】

2017年4月1日～2020年4月1日予定

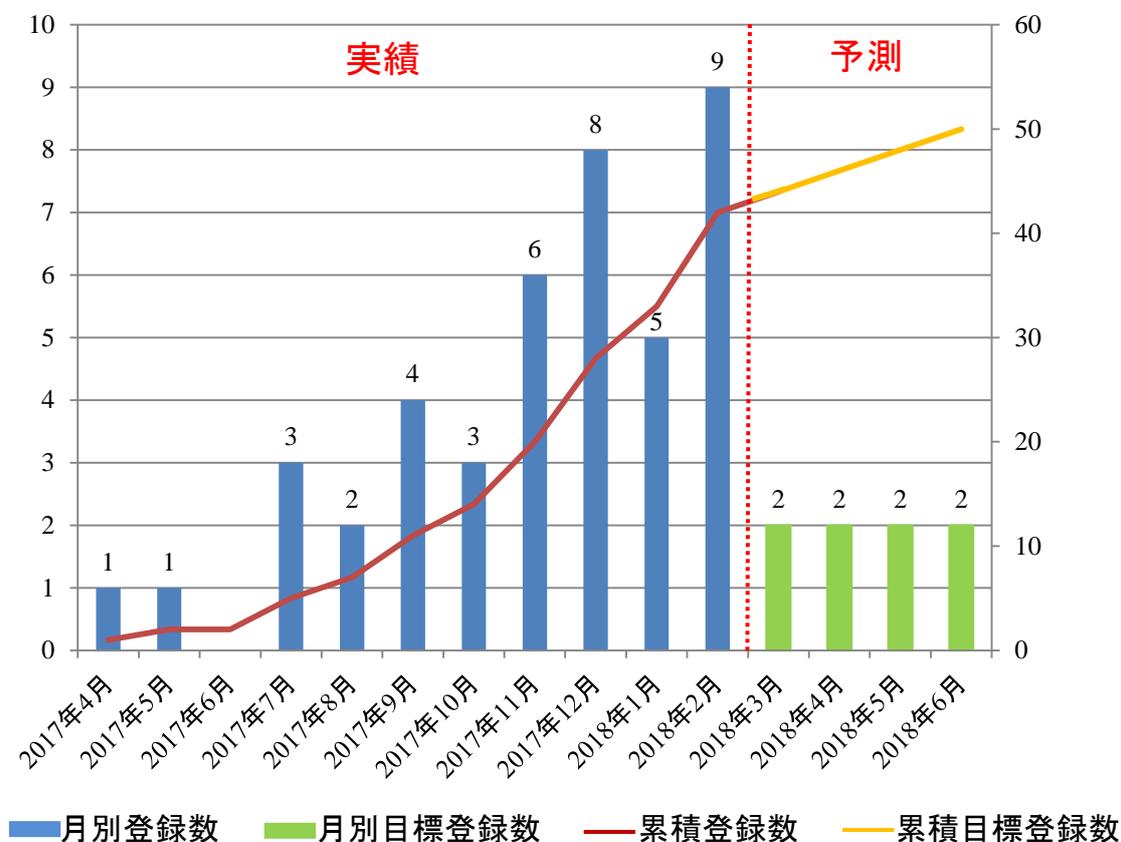
【予定症例数】

50例

【現在（H 30/3/1）の登録状況】

名古屋大学	18例
金沢大学附属病院	4例
九州医療センター	2例
九州がんセンター	3例
北野病院	2例
関東労災病院	2例
坪井病院	2例
新潟県立がんセンター	2例
福井大学医学部附属病院	1例
大阪国際がんセンター	1例
帝京大学	1例
自治医科大学	1例
徳島大学	1例
大阪警察病院	1例
兵庫医科大学	1例
関西労災病院	0例
自治医科大学	0例
斗南病院	0例
市立豊中病院	0例
計	42例

月別登録数、累積登録数の推移は下記の図に示す。



【主な変更内容】

1. 登録期間の延長

登録期間： 2017年4月1日～2018年3月31日

→ 2017年4月1日～2018年6月30日

試験実施期間： 2017年4月1日～2020年4月1日

→ 2017年4月1日～2020年7月1日

2. 実施計画書の変更

以下、記載追加

8.4. 自覚症状・他覚所見の確認

腹痛、発熱などがあれば消化管穿孔の可能性も念頭に置いた精査、治療を考慮する。画像診断上遊離ガス像等がみられた場合には、緊急手術等の対応を検討する。

3. 説明文書の変更

以下、記載変更

6. この試験に参加することにより予想される利益と起こるかもしれない不利益
<起こるかも知れない不利益>

S-1/シスプラチン併用療法では、主な副作用は白血球減少(11.5%)、好中球減少(39.9%)、血色素減少(25.7%)、食欲不振(30.4%)、悪心・嘔吐(11.5%)でした。括弧の中は重症となった方の割合です。その他、血小板減少、発熱性好中球減少症、下痢、口内炎、疲労、しびれ、手足症候群、肝機能障害、腎機能障害なども報告されています。パクリタキセルにもこれらの副作用や脱毛などがありますが、腹腔内投与では影響が比較的小さいことが知られています。

パクリタキセル腹腔内投与に関連した合併症としては、腹腔ポートの感染やカテーテルの閉塞などが起こることがあります。その場合には、腹腔ポートを抜去したり、交換したりすることが必要となることもあります。

今回、これらの治療を組み合わせることで、これらの副作用が増強する可能性もあります。また、抗癌剤について一般的に言えることですが、体質によって副作用は大きく異なり、稀ではありますが、それまでの経験からは予想し得ない、生命に関わる重篤な副作用が発生する危険性もあります。

↓

<起こるかも知れない不利益>

S-1/シスプラチン併用療法では、主な副作用は白血球減少(11.5%)、好中球減少(39.9%)、血色素減少(25.7%)、食欲不振(30.4%)、悪心・嘔吐(11.5%)でした。括弧の中は重症となった方の割合です。その他、血小板減少、発熱性好中球減少症、下痢、口内炎、疲労、しびれ、手足症候群、肝機能障害、腎機能障害なども報告されています。S-1/シスプラチン併用療法により過去の臨床試験において2%程度の治療関連死が見られています。パクリタキセルにもこれらの副作用や脱毛などがありますが、腹腔内投与では影響が比較的小さいことが知られています。

パクリタキセル腹腔内投与に関連した合併症としては、腹腔ポートの感染やカテーテルの閉塞、カテーテルによる消化管穿孔(胃や腸の壁に穴が開くこと)などが起こることがあります。その場合には、腹腔ポートを抜去したり、交換したりすることが必要となることもあります。

今回、これらの治療を組み合わせることで、これらの副作用が増強する可能性もあります。また、抗癌剤について一般的に言えることですが、体質によって副作用は大きく異なり、稀ではありますが、それまでの経験からは予想し得ない、生命に関わる重篤な副作用が発生する危険性もあります。頻度は高くありませんが化学療法の効果によると思われる病変の縮小等による消化管穿孔

もみられています。本試験においても、消化管穿孔に伴う治療関連死が 1 例見られています。治療経過中に腹痛や発熱などの症状がある場合は、ただちに主治医にお知らせください。適切な処置を行います。

【変更申請する理由】

1. 2018 年 3 月 1 日現在、目標症例数 50 例に対して、本先進医療における登録数は 4 例である。当初、協力医療機関の追加手続きが遅れていたことにより症例登録がやや滞っていた。現在、協力医療機関も増えて症例登録は順調に進んでいるが、3 月 31 日での目標症例数到達は難しい可能性があり登録期間を 3 か月間延長することを計画した。

2. 試験治療症例で化学療法の奏功により胃癌原発巣および腹膜播種の縮小から穿孔が生じ汎発性腹膜炎による死亡症例が発生した。化学療法による消化管穿孔は稀ながら既知の事項であり、本試験治療に特有の事象ということではないものの、試験継続にあたり試験参加施設に周知し、十分に留意する必要がある。効果安全性評価委員会の判定は臨床研究の継続は可、試験実施計画書の改訂は要との判断であった。本試験は腹膜播種を有する症例が対象であることから、今後も同様の事象が発生する可能性は十分考えられる。したがって、治療経過において同様の症状や所見を認める場合にはより慎重な対応が求められるため、実施計画書に、試験治療による消化管穿孔の可能性のあることを追記、また、画像上そのように診断された場合は緊急手術等の対応を検討することを明記した。

なお、効果安全性評価委員会から、現在試験中である被験者のうち抗癌薬投与を中断できないと臨床的に判断される場合は本試験治療を中断したうえで一般診療としての治療継続を検討すべき、とコメントされている。本試験治療を中断した場合でも、一般診療としては切除不能進行・再発胃癌に対する一次化学療法において最も推奨されるレジメン（エビデンスレベル A）である、S-1／シスプラチン療法が最適な治療法の一つであり、結果的に試験治療の全身化学療法が継続されることになる。実施計画書において、S-1、シスプラチン及びパクリタキセル腹腔内投与それぞれの薬剤について投与基準が設定されており、いずれか二剤もしくは一剤のみの投与となることは試験治療中でも起こりえる。今回、S-1／シスプラチン療法で治療継続が医学的に適切であると判断した患者について、改訂された説明文書による再同意を取得後に試験治療を継続することは可能と判断する。

3. 本試験は腹膜播種を有する症例が対象であることから、今後も同様の事象が

発生する可能性は十分考えられる。効果安全性評価委員会の判定は臨床研究の継続は可、説明文書、同意文書の改訂は要との判断であった。説明文書に、試験治療による消化管穿孔の可能性のあることを追記した。

【試験実施計画の変更承認状況】

名古屋大学医学部生命倫理委員会において2018年2月28日に承認済みである。